المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد ٢٣، العدد ٢، ٢٠٠٩ (٨١-٨٧)

التأثيرات التطورية السمية في صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون

محمد خالد شندالة و مآب عزمي فاضل

فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الاستلام ١٢ كانون الثاني ٢٠٠٩؛ القبول ٢٠ أيار ٢٠٠٩)

الخلاصة

أظهرت صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة 0.3، 0.6، 1.2 ملغم /كغم، بالخلب ولمرة واحدة في اليوم ولمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى) واعتمادا على الجرعة انخفاض معنوي (P<0.05) في كل من النسبة المئوية لبقاء الرضع الى عمر الفطام ومعدل وزن الجسم ومعدل مقياس النمو، في حين أن معدل أوزان كل من الدماغ و القلب و الكلية والرئة و الكبد نسبة إلى معدل وزن الجسم ارتفعت معنويا فضلا عن تأخر معنوي (P<0.05) في ظهور علامات النضوج (فتح الأذان و وظهور الشعر و ظهور الأسنان وفتح العيون) في هذه الصغار. ويشار الى أن اختبار مراتب السباحة في الأيام ٩ و١٣و١٥و ١٧ و ٢٠ بعد الولادة قد سجل انخفاض معنوي (P<0.05) في الصغار من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة 1.2 ملغم/كغم، بالخلب. نستنتج من هذه النتائج أن البيتاميثازون قد احدث تأثيرات تطورية سمية في الرضع المعرضين له عن طريق الحليب.

Developmental toxic effects in suckling pups of rats from dams treated with betamethasone

M. K. Shindala and M. A. Fadel

Department of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract

Suckling pups of rats from dams treated with betamethasone 0.3, 0.6, 1.2 mg/kg, i.p. given once daily for 10 consecutive days (first nursing period) demonstrated in a dose – dependent manner significant decreased (P<0.05) the percentage of survival of the pups to weaning, body weight, index of development, whereas brain, heart, kindey, lung,liver / body weight ratio significantly increased (P<0.05) as well as delays in physical maturation (ear opening, fur development, tooth eruption, eye opening) in the pups. Swimming scores on postnatal day 9, 13, 15, 17, 20 was significantly decreased (P<0.05) in offspring from mothers treated with betamethasone 1.2 mg/kg, i.p. In conclusion, the results suggest that betamethasone induced developmental toxic effects in suckling pups exposed to its through the milk.

Available online at http://www.vetmedmosul.org/ijvs

المقدمة

يعتبر البيتاميثازون من مجموعة الستيرويدات القشرية الصناعية (Synthetic glucocorticoid) ويستخدم سريريا لعلاج الالتهابات العظمية والعضلية اضافة الى الأمراض التحسسية والجلدية (١). يعتبرالكورتيزون الطبيعي ضروري للنمو وتتطور الجهاز العصبي المركزي وله تأثيرات واسعة في معظم مناطق الدماغ النامي (٢) وعند التعرض للستيرويدات القشرية السكرية الصناعية سوف تحفز التغذية الاسترجاعية السالبة من تحت المهاد والغدة النخامية على الغدة الكظرية مؤديا الى انخفاض في أنتاج الكوتزون الطبيعي ومحدثا تأثيرات على نمو وتتطور الدماغ (٣). كما أشارات دراسات عديدة الى

أن استخدام البيتاميثازون للصغار حديثي الولادة قد يؤدي الى حدوث الشلل الدماغي Cerebral palsy الذي قد يؤدي الى الموت (٤) ولان الستيرويدات القشرية تعبر الى الحليب (٥) وبالنظر لامتلاك البيتاميثازون لهذه التأثيرات السمية المذكورة أعلاه لذلك تكمن خطورة انتقاله عن طريق الحليب واحداثة لنفس هذه التأثيرات في الرضع.

ونظرا لمحدودية الدراسات البحثية حول التأثيرات التتطورية السمية في الصغار الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون وما يحمله هذا الانتقال لهذا المركبات عبر الحليب من مخاطر على الرضع لذلك كان هدف دراستنا هو دراسة التأثيرات التتطورية السمية في الرضع المعرضين للبيتامبثازون من خلال الحليب.

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه الدراسة إناث جرذان مختبريه بيضاء اللون تم تربيتها في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري / جامعة الموصل تراوحت أوزانها ما بين ٢٠٠ -٣٥٠ غم للحيوانات البالغة و٤-٢٦ غم بالنسبة للصغار مع مراعاة كون أوزان الجرذان متقاربة في التجربة الواحدة. وجرت تربية الحيوانات في ظروف مختبريه خاصة امتازت بدورة ضوئية ١٠ ساعات ضوء و١٤ ساعة ظلام، وكانت درجة حرارة المختبر الذي تمت فيه التربية ٢٢±٢ درجة مئوية، وضعت الجرذان في أقفاص بلاستيكية خاصة معدة لهذا الغرض ومزودة بالماء والعلف بكميات وافرة وبشكل متواصل،وتم الحصول على العلف من بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري / جامعة الموصل.

في هذه التجربة قسمت إناث الجرذان المرضعات الى أربعة مجاميع وبواقع خمسة حيوانات لكل مجموعة (كل مجموعة تحوي خمسة أمهات مرضعات مع صغارها وكل أم على حدة) و لكي يتم تعرض المواليد الرضع للدواء عن طريق الحليب بصورة متساوية تم تحديد ٨ مواليد لكل أم وقد اعتبر يوم الولادة للمواليد باعتباره اليوم صفر (٦-٨).

المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة): ضمت خمسة أمهات مرضعات مع مواليدها البالغة ٤٠عوملت الأمهات بالملح الفسيولوجي عن طريق الحقن بالخلب ولمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى).

المجموعة الثانية: ضمت خمسة أمهات مرضعات مع مواليدها البالغة ٤٠ عوملت الأمهات بالبيتاميثازون بجرعة ٠,٣ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالخلب ولمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى).

المجموعة الثالثة: ضمت خمسة أمهات مرضعات مع مواليدها البالغة ٤٠ عوملت الأمهات بالبيتاميثازون بجرعة ٠,٦ ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالخلب ولمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى).

المجموعة الرابعة: ضمت خمسة أمهات مرضعات مع مواليدها البالغة ٤٠ عوملت الأمهات بالبيتاميثازون بجرعة ١,٢ ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالخلب ولمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى).

حقنت الأمهات المرضعات بالملح الفسلجي أو بالبيتاميثازون (٠,٤% من أنتاج شركة Laborate, Pharmaceutical India, الهند) مرة واحدة في اليوم. وكان حجم الجرعة ٢ مل /كغم، وقد تم اختيار الجرع اعتمادا على نتائج سابقة (٩،١٠). وبعد معاملة الأمهات بالدواء تم متابعة الصغار الرضع يوميا والتي امتدت من اليوم الأول من الولادة وحتى عمر الفطام (٢١ يوما).

وقد اشتملت الدراسة على المعايير التالية:

أ. تحديد النسبة المئوية لبقاء صغار الجرذان الرضع الى عمر الفطام وذلك من خلال متابعة الصغار الرضع يوميا وتسجيل أي حالة هلاك تحصل للصغار الرضع وذلك لتحديد نسبة بقاء الرضع الى عمر الفطام (١١).

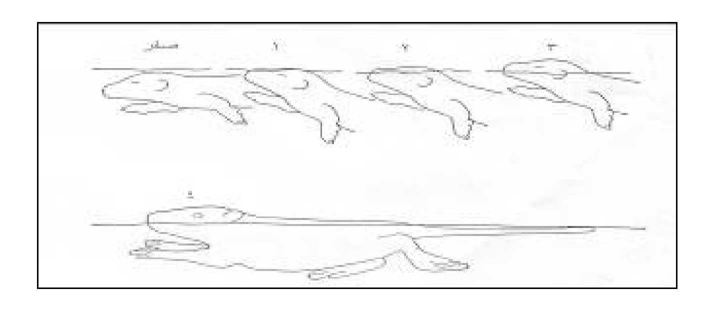
ب. دراسة التغيرات في معدل أوزان جسم المواليد الرضع وبصورة دورية في الأيام صفر، ٥،١٠،١٥،٢٠ لمعرفة التغيرات في معدل أوزان جسم المواليد الرضع نتيجة للتعرض للدواء.

جـ. دراسة التغيرات في معدل نمو جسم المواليد الرضع (مؤشر النمو- development index) وذلك من خلال قياس طول الجسم من قمة الرأس الى قمة الذيل وبصورة دورية في الأيام صفر، ٥،١٠،١٥،٢٠ لمعرفة التغيرات في معدل نمو جسم المواليد الرضع نتيجة للتعرض للدواء (٧،٨).

د. دراسة التغيرات في وقت ظهور علامات النضوج (بالأيام) مثل فتح الأذان و العيون وظهور الشعر والأسنان في المواليد الرضع لمعرفة التغيرات في ظهور علامات النضوج في المواليد الرضع نتيجة للتعرض للدواء (٧).

هـ. دراسة التغيرات في الاستجابة العصبية السلوكية (اختبار مراتب السباحة) (١٢) وتم إجراء الاختبار على المواليد الرضع لمجاميع كافة في الأيام ٩، ١١، ١٣، ١٥، ١٧، ٢٠ بعد الولادة.

يبين هذا الاختبار مدى تكامل وظيفية الدماغ الذي يكون متوازنا مع قابلية الحيوان على السباحة واجري هذا الاختبار بوضع الحيوان في حوض صغير فيه ماء بارتفارع ٣٠ سم بدرجة حرارة ٢٩- ٣٠ °م، وتمت مراقبة الحيوان في أثناء السباحة لمدة ٥-١٠ ثوان وتعطى له مراتب مختلفة تمثل كما في (الشكل-١).



شكل ١: يوضح مراتب السباحة (المصدر ١٢)
صفر: الأنف تحت الماء.
١: الأنف مع أو فوق مستوى الماء.
٢: الأنف وقمة الرأس مع أو أعلى من مستوى الماء مع بقاء الأذنين تحت الماء.
٣: كما في ٢ ما عدا كون الماء يصل إلى منتصف مستوى الأذن.
٤: كما في ٣ ماعدا كون الماء يصل إلى قاعدة الأذن.

و. دراسة التغيرات في معدل أوزان كل من الدماغ والقلب والكلية والرئة والكبد نسبة الى معدل وزن جسم صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة بالخلب ولمدة ١٠ أيام (خلال فترة الرضاعة الأولى) (١٣،٨).

تم أجراء الصفة التشريحية على صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من المجاميع السابقة الذكر (الأولى والثانية والثالثة والرابعة) حيث فصلت ووزنت الأعضاء التالية الدماغ والقلب والكبد والكلية والرئة بعد ذلك حسب معدل وزن الأعضاء نسبة الى معدل وزن جسم صغار الجرذان.

حللت البيانات المعلمية Parametric إحصائيا باستخدام اختبار تحليل One or two way analysis of variance وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الأدنى (The least significant difference) (١٤) أما البيانات الواردة بشكل نسب مئوية فقد تم تحليلها باستخدام اختبار Chi-square test (١٥) وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبارات كافة عند مستوى احتمال $P< 0.05$.

النتائج

أ. تحديد النسبة المئوية لبقاء صغار الجرذان الرضع الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة عن طريق الحقن بالخلب لمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى).

ادى معاملة الأمهات المرضعات بالبيتاميثازون بجرعة ٠,٣، ٠,٦، ١,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالخلب ولمدة عشرة ايام متتالية (خلال فترة الرضاعة الاولى) الى أحداث تأثيرات سمية في الصغار الرضع واعتمادا على الجرعة تمثل ذلك بالانخفاض المعنوي في النسبة المئوية لبقاء الى ٤٥% بالنسبة للصغار من أمهات معاملة بجرعة ١,٢ ملغم /كغم (الشكل ٢).

ب و جـ. دراسة التغيرات في معدل كل من أوزان ومقياس نمو جسم المواليد الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة عن طريق الحقن بالخلب لمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى).

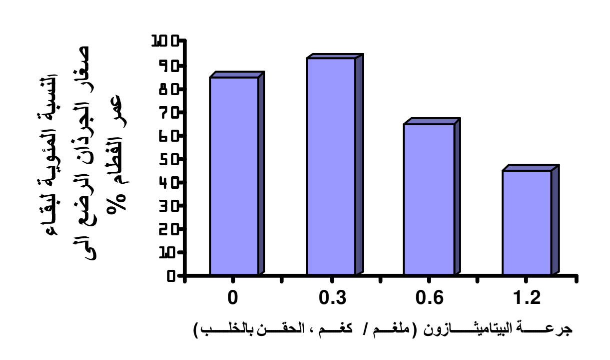
أدى معاملة الأمهات المرضعات بالبيتاميثازون بجرعة ٠,٣، ٠,٦، ١,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالخلب ولمدة عشرة أيام متتالية الى أحداث تأثيرات سمية على معدل كل من أوزان ومقياس النمو واعتمادا على الجرعة حيث اظهر الصغار الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بالجرعة العالية1.2 ملغم/كغم من وزن الجسم انخفاض معنوي في كل من معدل أوزان ومقياس نمو جسم مقارنة بالصغار الرضع من أمهات مجموعة السيطرة (الصورة ١).

د. دراسة التغيرات في وقت ظهور علامات النضوج (بالأيام) في المواليد الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة عن طريق الحقن بالخلب لمدة ١٠ أيام متتالية (فترة الرضاعة الأولى).

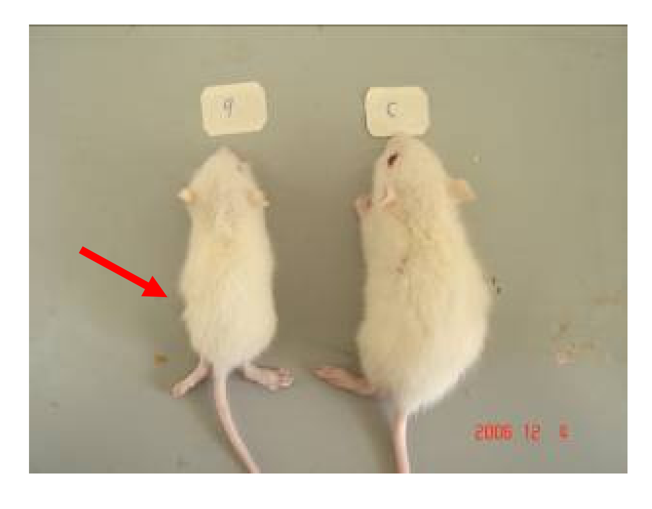
أظهرت الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بالجرعة العالية 1.2 ملغم/كغم تأخر معنوي في فتح الأذان وظهور الشعر وظهور الأسنان وفتح العيون مقارنة بالصغار من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة صفر و 0.3 ملغم/كغم لنفس علامات النضوج وعلى التوالي (الجدول ١).

هـ. دراسة التغيرات في الاستجابة العصبية السلوكية (اختبار مراتب السباحة) لصغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة عن طريق الحقن بالخلب لمدة ١٠ أيام متتالية (فترة الرضاعة الأولى).

لم تستطيع الصغار الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة ١,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم الوصول الى المرتبة الرابعة من مراتب اختبار السباحة والتي تمثل السباحة الطبيعة (الشكل ١) في الأيام السابع عشر والعشرين بعد الولادة مما يعكس التأثيرات السمية للبيتاميثازون على نمو وتتطور الجهاز العصبي المركزي للرضع المعرضين للعقار من خلال الحليب (الجدول ٢).



الشكل ٢: يوضح النسبة المئوية للبقاء الصغار الجرذان الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة (صفر، ٠,٣، ٠,٦، ١,٢) ملغم/ كغم من وزن الجسم.
*, أ, ب: القيم تختلف معنويا مقارنة مع قيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (السيطرة) و٠,٣ و ٠,٦ ملغم/ كغم وعلى التوالي عند مستوى معنوية أقل من ٠,٠٥ .



الصورة ١: توضح الانخفاض المعنوي (السهم) في كل من معدل وزن الجسم ومقياس النمو في جرذ رضيع من أم معاملة بالبيتاميثازون بجرعة (١,٢ ملغم / كغم، داخل الخلب).

و. دراسة التغيرات في معدل وزن الدماغ والقلب والكلية والرئة والكبد نسبة الى معدل وزن جسم صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة بالخلب ولمدة ١٠ أيام (خلال فترة الرضاعة الأولى).

أظهرت الصفة التشريحية للصغار التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بالجرعة العالية 1.2 ملغم/كغم من وزن الجسم زيادة معنوية في معدل وزن كل من الدماغ والقلب والكلية والرئة والكبد نسبة الى معدل وزن الجسم مقارنة بالصغار من امهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة صفر (السيطرة)، ٠,٣، ٠,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم (الجدول ٣).

جدول١: يوضح ظهور علامات النضوج بالأيام في صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرع مختلفة عن طريق الحقن بالخلب لمدة ١٠ أيام متتالية (فترة الرضاعة الأولى).

المعاملة بالبيتاميثازون الحقن (ملغم/كغم)	ظهور علامات النضوج (بالأيام)			
	فتح الأذان	ظهور الشعر	ظهور الأسنان	فتح العيون
صفر	1.25±2.0	0.21±4.40	0.76±7.80	0.52±14.60
٠,٣	0.20±2.80	0.20±4.80	0.20±7.80	0.60±14.40
٠,٦	0.24±3.60 * أ	0.20±4.80	0.40±7.60	0.00±15.00
١,٢	0.00±4.00 * أ	0.00±6.00 * أ ب	0.00±9.00 * أ ب	0.00±16.00 * أ ب

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لــ (مواليد خمسة أمهات / مجموعة).
*, أ, ب: القيم تختلف معنويا مقارنة مع قيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (السيطرة) و٠,٣ و ٠,٦ ملغم/ كغم وعلى التوالي لنفس علامة النضوج عند مستوى معنوية أقل من ٠,٠٥ .

الجدول ٢: يوضح الاستجابة العصبية السلوكية (اختبار مراتب السباحة) لصغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون.

جرعة البيتاميثازون (ملغم/كغم) الحقن بالخلب	اختبار مراتب السباحة					
	اليوم التاسع	اليوم الحادي عشر	اليوم الثالث عشر	اليوم الخامس عشر	اليوم السابع عشر	اليوم العشرين
صفر (سيطرة)	٠1.6±0.7	2.00±0.2	3.20±0.16	3.50±0.5	4.00±0.19	4.00±0.00
٠,٣	1.40±0.67	1.60±0.60	2.00±0.00	3.40±0.24 جـ د هـ	4.00±0.00 جـ د هـ	4.00±0.00 جـ د هـ
٠,٦	0.80±0.20	.16±0.16 أ	3.00±0.00 جـ د	3.00±0.00 جـ د	4.00±0.00 جـ د هـ و	4.00±0.00 جـ دهـ و
١,٢	0.5±1.3 أ *	1.5±0.7	2.00±0.00 بجـ*	2.00±0.00 أ ب جـ *	2.60±0.24 أ بجـ د*	3.00±0.31 أ ب جـ د *

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لــ(مواليد خمسة أمهات/ مجموعة)

*, أ, ب : القيم تختلف معنويا مقارنة مع قيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (السيطرة) و٠,٣ و ٠,٦ ملغم/ كغم وعلى التوالي لنفس اليوم عند مستوى معنوية أقل من ٠,٠٥.

جــ, د, هــ, و. القيم تختلف معنويا مقارنة مع قيم الصغار الرضع في الأيام التاسع والحادي عشر والثالث عشر والخامس عشر وعلى التوالي لنفس المجموعة عند مستوى معنوية أقل من ٠,٠٥.

الجدول ٣: يوضح التغير في معدل وزن الدماغ والقلب والكلية والرئة والكبد نسبة الى معدل وزن جسم صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون.

جرعة البيتاميثازون (ملغم/كغم) الحقن بالخلب	النسبة المئوية لمعدل وزن العضو نسبة الى معدل وزن الجسم %				
	الدماغ	القلب	الكلية	الرئة	الكبد
صفر (سيطرة)	0.89±4.15	0.14±0.73	0.64±0.67	3.2±1.76	0.99±4.31
٠,٣	0.48±4.23	0.14±0.74	0.32±0.68	0.53±1.25	0.69±5.61 *
٠,٦	0.93±4.70	0.25±0.79	0.71±0.77	0.41±1.84	0.33±5.57 *
١,٢	0.14±6.84 * أ ب	0.57±1.15 * أ ب	0.18±1.27 * أ ب	0.83±2.60 * أ ب	0.74±6.30 * أ ب

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل (٥ صغار جرذان بعمر الفطام / مجموعة).

*, أ, ب : القيم تختلف معنويا مقارنة مع قيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (السيطرة) و٠,٣ و ٠,٦ ملغم/ كغم وعلى التوالي عند مستوى معنوية أقل من ٠,٠٥.

المناقشة

اظهر المواليد الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة (٠,٣، ٠,٦، ١,٢) ملغم/ كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالخلب لمدة عشرة أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى) انخفاض معنوي في النسبة المئوية للبقاء الصغار الرضع الى عمر الفطام واعتمادا على الجرعة حيث بلغت ٤٥% في الصغار من أمهات بالبيتاميثازون بجرعة (١,٢) ملغم/ كغم عن طريق الحقن بالخلب وتعكس هذه النسب خطورة تعرض المواليد الرضع للستيرويدات القشرية (البيتاميثازون) عن طريق الحليب ويمكن أن يعزى الانخفاض المعنوي في نسبة البقاء الى أن تعرض الرضع للبيتاميثازون عن طريق الحليب وعبوره الحاجز الدموي الدماغي غير الكامل النمو (١٦) الى الجهاز العصبي ومحدثة لحالة الشلل الدماغي Cerebral palsy الذي قد يؤدي الى الموت (٤) وجاءت هذه النتيجة متفقة أيضا مع (١٧) الذي أشار الى الانخفاض في نسبة البقاء في الحيوانات المعاملة بالستيرويدات

القشرية السكرية وقد عزها الى التأثيرات السمية لهذه المركبات على نسيج القلب.

كما أظهرت الصغار الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون واعتمادا على الجرعة انخفاض معنوي في كل من معدل وزن الجسم ومعدل مقياس النمو والتأخر المعنوي في ظهور علامات النضوج (فتح الأذان والعيون وظهور الأسنان والشعر) وقد يعزى سبب هذه التأثيرات السمية التطورية في الصغار الرضع المعرضة للبيتاميثازون عن طريق الحليب في دراستنا الحالية الى أسباب عديدة منها يمكن أن يعزى الانخفاض في معدل مقياس النمو في الصغار الذين تعرضوا للبيتاميثازون عن طريق الحليب الى تأثير الستيرويدات القشرية السكرية (البيتاميثازون) المثبط لكل من هرمون النمو (Growth hormone) وعامل النمو الشبيهة بالانسولين (Insulin – growth factor -1(IGF-1)) (١٨،٨) كما يمكن أن يعزى أيضا الانخفاض المعنوي في كل من معدل وزن الجسم ومعدل مقياس النمو في الصغار الذين تعرضوا للبيتاميثازون عن طريق الحليب الى التأثيرات الايضية التهدمية للستيرويدات القشرية السكرية والتي تؤدي الى زيادة تحطم البروتين مما يؤثر على النمو الطبيعي لهذه الصغار (١٩).

وفيما يخص تأثير البيتاميثازون على الجهاز العصبي للصغار الرضع المعرضين له عن طريق الحليب فقد تم كشفها بالاختبار السلوكي العصبي (اختبار مراتب السباحة) حيث لم تستطيع الصغار الرضع من أمهات معاملة بالبيتاميثازون بجرعة العالية (١,٢ ملغم /كغم) من الوصول الى المرتبة الرابعة من اختبار مراتب السباحة (الشكل ١) والتي تمثل السباحة الطبيعة مقارنة بالصغار من مجموعة السيطرة وقد يعزى سبب حدوث هذه التأثيرات السمية العصبية الى أسباب عديدة منها أن الجهاز العصبي المركزي يحتوي على نوعان من المستقبلات الخاصة بالستيرويدات القشرية النوع الأول يكون خاص للستيرويدات القشرية الطبيعة وهو المسؤول عن الحماية العصبية والنوع لثاني يكون خاص للستيرويدات القشرية الصناعية وهو المسؤول عن السمية العصبية (٢٠) لذلك من المحتمل أن البيتاميثازون الذي تعرضوا له الصغار الرضع عن طريق الحليب في دراستنا الحالية قد وصل الى الجهاز العصبي المركزي لهذه الحيوانات عن طريق الحاجز الدموي الدماغي غير الكامل النمو في الرضع (١٦) لكي يرتبط وينشط المستقبلات من النوع الثاني وينتج ذلك تأثيرات سمية عصبية. ويمكن أن تعزى أيضا هذه التأثيرات على الجهاز العصبي للرضع الى أن تعرض الصغار الرضع للبيتاميثازون عن طريق الحليب في دراستنا الحالية قد أدى الى حدوث تغيرات في مستويات البروتينات النبيبية Microtubule-associated proteins (MAR) في الجهاز العصبي المركزي والتي تعتبر ضرورية في عملية تكوين الأعصاب (٢١). وبذلك تصبح متفقة مع ما توصل اليه حديثا (١٠) الى وجود علاقة مابين التغيرات الحاصلة في السلوك العصبي للولادات من أمهات جرذان حوامل معاملة بالبيتاميثازون والانخفاض في مستويات (MAPs) في الدماغ كذلك من المحتمل أن تعرض الصغار الرضع للبيتاميثازون عن طريق الحليب في دراستنا الحالية قد أدى الى حدوث تغيرات في الأعصاب من نوع كابا GABAergic neurones في القشرة المخية (Cerebral cortex) فقد أشار الباحث (٢٢) أن معاملة صغار الفئران حديثة الولادة مباشرة بالديكساميثازون بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم بالحقن بالخلب وفي الأيام (٣ و٤) بعد الولادة أدى الى حدوث زيادة معنوية في كثافة أعصاب من نوع الكابا GABA (γ – Amino-butyric acid) في القشرة المخية وبنسبة ٥٠% مقارنة بصغار مجموعة السيطرة وبذلك تصبح متفقة مع ما توصل اليه حديثا (٢٢) الى أن هذه الزيادة الحاصلة في أعصاب الكابا في الدماغ سوف تؤثر على توازن النواقل العصبية الأخرى في الدماغ ومحدثة بذلك تأثيرات تطورية سمية في السلوك العصبي في الصغار.

لقد أظهرت الصفة التشريحية للصغار التي بقيت على قيد الحياة من أمهات معاملة بالبيتاميثازون وبجرعة ١,٢ ملغم /كغم من وزن الجسم عن وجود زيادة معنوية في معدل وزن كل من الدماغ والقلب واالكلية والرئة والقلب والكبد نسبة الى معدل وزن الجسم ويمكن أن تعزى هذه النتيجة الى ان الستيرويدات القشرية تحدث تحوير في معدل تمايز الاعضاء الداخلية (Modulate the rate of differentiation) (٢٣) وبناء على ذلك فان تعرض الصغار الرضع للبيتاميثازون عن طريق الحليب في دراستنا الحالية من المحتمل ان يكون قد احدث تحوير في معدل تمايز الأعضاء الداخلية لهذه الصغار ومؤدية الى زيادة في معدل أوزان الأعضاء الداخلية نسبة لى معدل وزن الجسم. وفيما يخص الزيادة في معدل وزن الرئة نسبة الى معدل وزن الجسم جاءت مطابقة لما توصل اليه الباحثون حديثا حول تأثير البيتاميثازون المسرع في انضاج (Maturation) وتتطور رئات صغار الجرذان المعاملة بالبيتاميثازون (١٣). اما الزيادة في معدل وزن القلب نسبة الى معدل وزن الجسم فقد جاءت متفقة مع (٦) الذي لاحظ وجود تغيرات نسجية في الخلايا القلبية تمثلت في الزيادة الكبيرة في حجم وطول وعرض الخلايا القلبية للصغار الجرذان المعاملة بالديسكاميثازون. كما أن الزيادة في معدل وزن الكبد نسبة الى معدل وزن الجسم قد تعزى الى تأثير الستيرويدات القشرية على تحفيز أنتاج الكلايكوجين وتراكمه في الخلايا الكبدية محدثة بذلك تضخم في الخلايا الكبدية (Hepatomegaly) (٢٤). وفيما يخص الزيادة المعنوية في معدل وزن الدماغ نسبة الى معدل وزن الجسم فقد جاءت هذه النتيجة مطابقة لما توصل اليه

(٧) حيث لاحظ وجود زيادة معنوية في معدل وزن الدماغ نسبة الى معدل وزن الجسم في الصغار المعاملة بالديكساميثازون، أن التطابق في نتائج دراستنا الحالية في الصفة التشريحة للأعضاء الداخلية (الزيادة في معدل وزن الدماغ والقلب واالكلية والرئة والقلب والكبد نسبة الى معدل وزن الجسم) للصغار التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالبيتاميثازون مع نتائج الأبحاث التي تم اجرائها على الصغار مباشرة بالستيرويدات القشرية مما يؤكد تعرض الصغار الرضع في دراستنا الحالية للبيتاميثازون عن طريق الحليب.

وفيما يخص نتائج دراستنا الحالية فقد كانت التأثيرات السمية التطورية معتمدة على الجرعة فقد أظهرت صغار جرذان الرضع من أمهات معاملة بالجرع العالية من البيتاميثازون (١,٢ ملغم / كغم) تأثير اشد بالمقارنة بالجرع الوطئة (٠,٣، ٠,٦ ملغم / كغم) ويمكن أن تعزى هذه النتيجة الى أن معاملة الأمهات المرضعات بالجرع العالية من الدواء سوف تؤدي بالتالي إلى زيادة طرحه عن طريق الحليب (٢٥) مما يؤدي الى تعرض الصغار الرضع الى مستويات عالية من العقار ولان آلية أيض الدواء في الكبد وطرحه عن طريق الكلية غير كاملة التكوين في الصغار الرضع (٢٦) لذلك سوف يتركز المركب الدوائي في أنسجة الجسم المختلفة وحدوث التأثيرات السمية في الرضع. نستنتج من هذه النتائج أن للبيتاميثازون تأثيرات تطورية سمية في الرضع المعرضين له عن طريق الحليب.

شكر وتقدير

تم دعم البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

المصادر

1. Chrousos GP. Adrenocorticosteroides and adrinocortical antigonists In: Katzung B G, editors. 9th ed. Basic and clinical pharmacology. published by McGraw-Hill Companies ; 2006.p. 641.
2. Matthews S G. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. Pediatr Res. 2000 ; 47:291-300.
3. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Dore C J, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. Pediatr Res. 2001; 50: 581-585.
4. Shinwell ES, Karplus M, Riech D. Early postnatal dexamethasone teatment and increased incidence of cerebral palsy.Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2000; 83: 177-181.
5. Theogaraj E, John CD, Christian H C, Morries, JF, Smith SF, Buckingham.. Prenatal glucocorticoid treatment produces molecular,functional,and morphological changes in the adult male rat. Endocrinology. 2005; 146(11)4804-4813.
6. Devries WB, Vander F R, Bakker J M, Kamphuis PJ, Vanoosterhout MF, Schipper M E, Smid GB, Bartelds B, Vanbel, F. Alteration in adult rat heart after neonatal dexamethasone therapy.Pediatr Res. 2002; 52:900-906.
7. Flagel S B,Vazquez DM, Waston SJ, Neal C R. Effects of tapering neonatal dexamethasone on rat growth,neurodevelopment,and stress response. Am J Physiol Regul Comp Physiol. 2001; 282:55-63.
8. Scheepens A, Waarenburg M V, Hove D V, Blanco C E. Asingle course of prenatal betamethasone in the rat alters postnatal brain cell proliferation but not apoptosis. J Physiol.2003; 552(1)163-175.
9. Samtani M N, Lohle M, Grant A, Nathanielsz P W, Jusko W J. Betamethasone pharmacokinetics after two prodrug formulations in sheep:implications for antenatal corticosteroid use. Drug Metabolism and Diposition Fast Forward. 2005; 33 : 1124-1130.
10. Bruschettini M, Vandhove D L A, Timmers S, Welling M, Steinbusch H P, Prickaerts J, Gazzolo D, Carlos E, Blanco, Steinbusch H W M. Cognition-and anxiety-related behavior,synaptophysin and MAP2 immunoreactivity in the adult rat treated with a single course of antenatal betamethasone.Pediatrics Research. 2006 ; (60) 50-54.
11. شميس،ليجيا ايليا متي. تقييم التأثيرات التطورية السمية في الجرذان المعرضة للاوكسفيندازول خلال الحمل والرضاعة. (رسالة ماجستير). الموصل : جامعة الموصل، 2006. ٣٥ ص.
12. Mohammad FK. Assessment of behavioral, neurochemical and development effects in developing rats, following utero exposusre to non teratogenic level of 2-4-D and 2,4.5.T [dissertation].Columbia: University of Missour at Columbia ; 1984. 50 p.
13. Ozdemir H, Guvenal T, Cetin M, Kaya T, Cetin A. A placebo-controlled comparison of effects of repetitive doses of betamethasone and dexamethasone on lung maturation and lung,liver, and body weights of mouse pups. Pediatric Research.2003 ; 53:98-103.
14. Bruning J L, Kintz B L. Computation Handbook of Statics. Illinois: Scott, Foresman and Glenview; 1977. 45 p.
15. Runyon R P. Non paramatric statistic : acontempoary approach. Masschussetts: Addison-Wesley Publishing Co; 1977. 42-44., 83-87 p.
16. Spigset O, Hagg S. Excretion of psychotropic drugs in to breast milk :pharmacokinetic overview and therapeutic implication CNS drugs.1998; 9(2):111-134.
17. Kamphuis P J, Croiset G, Bakker J M, Wiegant V M, Vanbel. Neonatal dexamethasone treatment results in reduction of life-span in rats. Pediatr Res.2001; 49:299.
18. Mushtaq T, Ahmed S F. The Impact of Corticosteroids on Growth and Bone Health. Arch Dis Child. 2002; 87: 93-96 .
19. Weiler H A,Wang Z, Atkinson SA. Whole body lean mass is altered by dexamethasone treatment through reductions in protein and energy utilization in piglets. Biol Neonate. 1997; 71:53- 59.
20. Hassan A H, Vonrosenstiel P, Patchev V K, Holsboer F, Almeida O F. Exacerbation of apoptosis in the dentate gyrus of the aged rat by dexamethasone and the protective role of corticosterone. Experimental Neurology.1996; 140:43-52 .
21. Johnson G V, Jope R S. The role of microtubule associated protein 2 n(MAP) in neuronal growth plasticity and degeneration. Journal of Neuroscience Research.1992; 33 : 505-512 .
22. Baud O, Verney C, Evrard P, Gressens P. Injectable dexamethasone administration neuronal differentiation in a novel model of postnatal steroid therapy in mice. Pediatric Research. 2005; 57:149-156.
23. Celsi G, kistner A., Aizman R, Eklof A C, Ceccatelli S D, deSantiago, A. And Jacobson, S. H. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia,sodium retention,and higher blood pressure in the offspring. Pediatr Res. 1998; 44:317-322 .
24. Kahn C M. The merk veterinary mannual.9th ed. White House Station, N.J. U.S.A: published by Merk and Co.,INC; 2005. 2128-2130 P.
25. Briggs GC. Teratogenicity and drug in breast milk.In: Yong LY, Koda-Kimbles MA.editors 6th ed. Applied therapeutic. Inc. Vancover, WA;1995.p.45:1-4.
26. Buist A, Norman T, R, Dennerstein, L. Breastfeeding and the use of psychotropic medication. J Affect Disord. 1990; 19:197-206.